

- 4233.
- 5 Rivkees S. Radioactive iodine use in childhood Graves' disease: time to wake up and smell the I - 131 [J]. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004, 89(9):4227 - 4228.
 - 6 Hamburger JI, Kadian G, Rossin Hvv, et al. ¹³¹I Therapy for hyperthyroidism: A Plea for less conservatism in complicated cases[J]. *J Nucl Med*, 1964, 5 (9):675 - 680.
 - 7 Takacs Ik, Szaolcs I, Goth M, et al. Consensus statement on management of hypothyroidism and hyperthyroidism. Long term treatment is not safe in elderly patients with toxic nodular hyperthyroidism[J]. *BMJ*, 1996, 313:1487.
 - 8 Utiger RD. *The Thyroid*[M]. sixth ed. Philadelphia: J. B. Lippincott Co, 1991:887 - 916.
 - 9 Shapiro B. Optimization of radioiodine therapy of thyrotoxicosis: what have we learned after 50 years[J]. *J Nucl Med*, 1993, 34: 1638 - 1641.
 - 10 Wartofsky L. Radioiodine therapy for Graves' disease case selection and restrictions recommended to patients in North America [J]. *Thyroid*, 1997, 7(2):213 - 216.
 - 11 Leslie WD, Ward L, Salamon EA, et al. A randomized comparison of radio iodine dose in Graves' hyperthyroidism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003, 88(3): 978 - 983.
 - 12 Howarth D, Epstein M, Lan L. et al. Determination of the optimal minimum radioiodine dose in patients with Graves disease: a clinical outcome study[J]. *Eur J Nucl Med*, 2001, 28(10):1489 - 1495.
 - 13 Qin L, Shao ML. Comparative study of low dose ¹³¹I treatment in patients with Graves disease[J]. *Foreign Med Science Radio Med Nucl Med*, 2005, 29(3): 112 - 114.
 - 14 Muhammad W, Faarug S, Hussain A, et al. Quantitative analysis of the factors responsible for over or under dose of ¹³¹I therapy patients of hyperthyroidism [J]. *Radiat Prot Dosimetry*, 2008, 128 (1):90 - 97.
 - 15 Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, et al. Increased cardiovascular and cancer mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(6): 2190 - 2196.
 - 16 Franklyn JA. Thyroid function and mortality in patients treated for hyperthyroidism[J]. *JAMA*, 2005, 294:71 - 80.
 - 17 Banalem L. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves ophthalmopathy[J]. *N Engl J Med*, 1998, 338 - 373.
 - 18 Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, et al. Use of corticosteroids to prevent progression of graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy of hyperthyroidism[J]. *N Engl J Med*, 1989, 321:1349.
 - 19 Liao Y, Zhang X. Studies on the effects of preadipocytes on the pathogenesis of Thyroid Associated ophthalmopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47: 601.
 - 20 陈文贤, 颜兵, 等. 抗甲状腺药物和¹³¹I治疗甲亢的成本分析 [J]. *中国卫生事业管理*, 1999, 6:302.
 - 21 Solomon B, Glinoe D, Lagasse R, et al. Current trends in the management of Grave's disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990, 70:1518 - 1524.
- [收稿日期 2008-12-10][本文编辑 宋卓孙 黄晓红]

新进展综述

脂联素与临床相关疾病的研究进展

张玉斗, 李少华

作者单位: 255091 淄博, 山东理工大学医院, 淄博市中医院

作者简介: 张玉斗(1970-), 男, 副主任医师, 研究方向: 临床消化疾病的诊断与治疗。E-mail: sdlgzhyd@sdut.edu.cn.

[摘要] 目的 综述脂联素与临床相关疾病的最新研究进展。方法 通过文献检索收集有关脂联素的资料并进行综述。结果 关于脂联素与临床相关疾病的研究比较热门。结论 脂联素是临床相关疾病的生物指标, 在临床相关疾病的研究和防治中具有重要作用。

[关键词] 脂联素; 相关疾病; 生物指标

[中图分类号] R 544 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674 - 3806(2009)03 - 0303 - 04

doi: 10.3969/j.issn.1674 - 3806.2009.03.039

Research development of adiponectin in clinical-related diseases ZHANG Yu-dou, LI Shao-hua. *Hospital Attached to Shandong University of Technology, 255091, China*

[Abstract] **Objective** This paper has summed up the research development adiponectin in clinical-related diseases. **Methods** The data of adiponectin were obtained by document retrieval and integrated. **Results** Docu-

ment retrieval has shown that adiponectin in clinical-related diseases has become a hot-spot in related study.

Conclusion Being a biological indicator, adiponectin has played an important role in clinical-related diseases.

[Key words] Adiponectin; Clinical-related diseases; Biomarkers

人体脂肪组织不仅仅是一个储能器官,还是一个分泌器官,能产生各种不同的活性蛋白分子如纤溶酶原激活抑制物-1(PAI-1)、瘦素(leptin)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)、转化生长因子- β (TGF- β)及脂联素(adiponectin, APN)等。其中脂联素为脂肪组织特异分泌的一种激素蛋白,在动物和人类的实验中证实具有改善胰岛素抵抗、抗动脉硬化、抗炎等作用。自 Scherer^[1]1995年首先从小鼠3T3-L1脂肪细胞中分离脂联素以来,脂联素与临床相关疾病的关系成为国内外众多专家学者争相研究的热点,笔者就近年来脂联素与临床相关疾病的研究进展进行综述。

1 脂联素的定义

脂联素是脂肪细胞分泌的一种新型蛋白。人类脂联素又称胶原连接蛋白28(GBP28),由apM1基因编码表达。动物体中脂联素又称脂肪细胞补体相关蛋白30(Acrp30)及AdipoQ。人类脂联素基因定位于染色体3q27上,长约17kb,由3个外显子和2个内含子组成,老鼠的脂联素基因位于16号染色体,与人类脂联素基因在cDNA水平有85%同源性。脂联素蛋白包括244个氨基酸,包含四个功能区:前18个氨基酸的信号肽、23个氨基酸组成的氨基酸非螺旋功能区、22个胶原重复序列和137个氨基酸组成的羧基端。现已发现,内源性脂联素经翻译后修饰为8种异构体,其中6种糖基化异构体,糖基化位点分别位于类胶原功能区的68、71、80、104的四个Lys残基。脂联素是一种血浆含量较丰富的蛋白,正常人血浆浓度5-30 $\mu\text{g}/\text{ml}$,约占人体血浆总蛋白的0.01%,在齿咬类动物中占0.05%。男性低于女性,无昼夜节律变化。

2 脂联素与临床相关疾病

2.1 脂联素与冠心病 在体外,脂联素可以通过热休克蛋白9(HSP90)而促进内皮型一氧化氮合酶的活性,使一氧化氮生成增加,从而保护血管内皮^[2]。生理剂量的脂联素(5-25 $\mu\text{g}/\text{ml}$)能显著抑制肿瘤坏死因子- α 引起的单核细胞对人体动脉内皮细胞的粘附以及内皮上细胞粘附分子的表达^[3]。脂联素还可以下调巨噬细胞上A族清道夫受体的表达,使巨噬细胞对脂质的吞噬减少,特别是减少细胞对酰基化低密度脂蛋白颗粒的吸收,抑制巨噬细胞向泡沫细胞转化^[4]。刘岩等^[5]对172例疑似冠心病而行冠状动脉造影术者,采用Gensini评分系统,根据主要冠状动脉内径的狭窄程度,对每支血管病变程度进行定量评定,发现冠心病患者的血浆脂联素水平随冠状动脉硬化程度的加重而呈进行性下降,存在剂量相关。Nakamura等^[6]测定了急性心肌梗死(AMI)、不稳定性心绞痛(UAP)、稳定性心绞痛(SAP)、健康对照组四组对象的血浆脂联素水平,其中急性冠脉综合征(ACS)的脂联素水平明显低于SAP和对照组。多元回归分析的结果也显示血浆脂联素浓度与ACS的发生独立相关。

Pischon等^[7]在1993-1995年对18225名无心血管疾病的男性进行研究,并随访6年。随访期间发生非致死性心肌梗死和致死性冠状动脉疾病者266例(A组),对照组532例(B组)。对两组共计798例的脂联素水平和心血管事件发生率进行分析发现,脂联素水平最高的1/5人群比最低的1/5人群,心肌梗死率明显下降。

2.2 脂联素与高血压 Adamczak等^[8]通过对33例高血压患者和33例体重指数匹配的正常对照者进行研究,发现高血压患者血浆脂联素水平明显低于对照组[(9.1 \pm 4.5) $\mu\text{g}/\text{ml}$ 和(13.7 \pm 5.2) $\mu\text{g}/\text{ml}$, $P<0.05$],而且血浆脂联素水平与收缩压、舒张压及平均动脉压均呈负相关,据此认为脂联素在高血压发病中起一定作用。Iwashina等^[9]进一步研究了446例高血压患者和312例血压正常者,同样发现高血压组血浆脂联素水平明显降低,经校正年龄、体重指数及总胆固醇等因素后,高血压组脂联素水平较正常组仍明显降低[(5.0 \pm 0.2) $\mu\text{g}/\text{ml}$ 和(6.1 \pm 0.2) $\mu\text{g}/\text{ml}$, $P<0.001$],进一步多元回归分析亦表明,校正其他因素后,低脂联素血症为罹患高血压的独立危险因素($P<0.001$)。Furuhashi等^[10]发现,高血压患者经药物治疗血压下降后,脂联素水平有显著提高,进一步支持低脂联素血症与高血压密切相关。高血压患者血浆脂联素水平降低的机理可能与脂联素能抑制内皮细胞粘附分子的表达及血管平滑肌细胞的增殖和迁移有关,内皮细胞和血管平滑肌细胞在调节血压中起重要作用,而脂联素可通过对内皮细胞血管平滑肌细胞的作用而对高血压起作用。

2.3 脂联素与2型糖尿病 胰岛素抵抗与 β 细胞功能缺陷是2型糖尿病特征性病理生理改变。动物及人类的体内外试验表明,脂联素与肥胖和胰岛素抵抗具有很强的联系。Arita等^[11]对人类脂联素与胰岛素抵抗进行了研究,发现肥胖个体的血浆脂联素浓度明显低于非肥胖个体。随后进行的几项大型前瞻性研究都表明脂联素的表达与肥胖及糖尿病的发生、发展有密切的关系。Lindsay等^[12]对70名后来发展为糖尿病的印第安人与70名未发展为糖尿病的印第安人进行了配对研究,虽然基础状态下两组患者空腹血糖、餐后2h血糖、体重指数、腰围、年龄没有差别,但是发展为糖尿病的印第安人组的血浆脂联素含量明显低于对照组,并且发现脂联素浓度与空腹血糖、餐后2h血糖、体重指数、空腹胰岛素成反比。在一项样本含量为1792例的日本人的前瞻性研究中,经过多元回归分析发现,脂联素是2型糖尿病发病的独立危险因素,脂联素水平较低的患者($\leq 6.6\text{ mg}/\text{L}$)发生糖尿病的几率是脂联素水平较高的患者($\geq 10.6\text{ mg}/\text{L}$)的9.3倍^[13]。国内卢惠玲等^[14]对60例2型糖尿病和28例健康对照组进行研究发现糖尿病组血浆脂联素水平明显低于对照组,且肥胖糖尿病组脂联素水平低于非肥胖组,差异均有统

计学意义($P < 0.001$)。并且血浆脂联素浓度与体重指数、空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数、甘油三酯呈显著负相关。

2.4 脂联素与脂肪肝 脂肪肝包括酒精性脂肪肝和非酒精性脂肪肝。前者与长期饮酒有关,而后者与肥胖、胰岛素抵抗、高血脂、高血压等有关。动物实验表明,用含有乙醇饮料喂老鼠,3周后血浆脂联素水平下降(32.1 ± 2.9)%,4周后下降(40.3 ± 4.6)%,下降程度与肝脏ALT密切相关,肝脏损害越严重,下降越明显,且与TNF- α 水平呈负相关。Kaser等^[15]将22例因肥胖接受胆胰转流手术的患者根据临床和组织学结果分为非酒精性脂肪肝和对照组,发现非酒精性脂肪肝组与对照组相比,免疫组化显示脂联素和脂联素受体均明显减少,脂联素和脂联素受体的mRNA表达显著减少。尽管脂联素参与脂肪肝的机制尚不十分清楚,但脂联素可以抑制肝细胞脂肪酸合成酶活性,脂质产生下降,激活肉毒碱棕榈基转移酶I,抑制乙酰辅酶A羧化酶,脂肪氧化作用增强,使肝脏TNF- α 分泌下降,减少TNF- α 等炎症介质的作用,减轻肝脏炎症反应。

2.5 脂联素与子痫前期 子痫前期是妊娠期特有的疾病,目前确切机制尚不清楚,脂质代谢障碍学说是部分机制之一。研究表明体重指数高及胰岛素抵抗增加者容易发生子痫前期,脂联素与脂质代谢有关,脂联素可以抑制内膜活化,还可以通过各种机制抑制胰岛素抵抗,因此脂联素可能与子痫前期的发生有关。Naruse等^[16]研究发现,体重指数 < 25 的子痫前期孕妇血浆脂联素水平显著高于血压正常的孕妇,校正红细胞压积后,二者差异仍然存在显著性。Ramsay等^[17]选择妊娠早期体重指数相同的15例子痫前期患者及30例健康孕妇,检测妊娠晚期血浆脂联素水平,结果发现,与对照组相比,子痫前期组血浆脂联素水平显著升高,而且在子痫前期组中,脂联素水平与妊娠早期体重指数、胰岛素水平、血清肌酐和尿素氮以及尿蛋白水平无关。子痫前期脂联素水平升高的原因尚不清楚,可能是子痫前期患者肾功能障碍导致脂联素水平升高,但上述研究子痫前期患者肌酐水平均正常,而且脂联素浓度与血清肌酐、尿素氮以及尿蛋白水平不存在关联性,具体原因有待于进一步研究。

2.6 脂联素与成骨细胞增殖 许多研究表明高体重指数对骨密度有保护作用,但其具体机制尚不清楚。目前提出由于肥胖引起的体重增加导致骨骼机械负荷增加,从而促进了骨代谢,另外脂肪细胞分泌的雌激素增加也可能参与了骨保护的作用。Berner等^[18]发现在成骨细胞中也有脂联素的表达。袁凌青等^[19]通过采用RT-PCR和Western blot方法检测脂联素受体1和2mRNA及蛋白的表达,发现脂联素能够促进成骨细胞增殖,并呈剂量依赖关系。Oshima等发现脂联素能够抑制破骨细胞形成,提高成骨细胞碱性磷酸酶mRNA的表达,并且能够促进成骨细胞钙化,增加小鼠小梁骨骨量。这些研究表明,脂联素对骨代谢呈正性调节作用,但其作用的具体细胞信号途径尚待进一步研究。

2.7 脂联素与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)的主要特征是由于睡

眠时反复发作的呼吸暂停或低通气而引起的低氧血症和高碳酸血症。OSAHS患者存在高胰岛素血症和胰岛素抵抗,且和OSAHS病情的严重程度存在明显相关性。国内有研究发现肥胖OSAHS患者与非肥胖OSAHS患者血清脂联素水平均较单纯肥胖者显著降低,血清脂联素与低通气指数(AHI)呈负相关,与最低SPO₂呈显著正相关,提示OSAHS与血清脂联素存在独立相关性^[20]。黄燕等^[21]通过对60例OSAHS患者和20例对照组进行研究,60例OSAHS组根据AHI分为轻、中、重三组,检测血清脂联素水平、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素水平(FINS)。结果发现OSAHS各组血清脂联素水平明显低于对照组($P < 0.05$),而FPG和FINS较对照组明显升高($P < 0.05$),轻、中、重各组间血清脂联素水平、FPG和FINS差异有显著性($P < 0.05$);血清脂联素水平与BMI、WHR、AHI、SPO₂ $< 90\%$ 的时间、FPG及FINS呈显著负相关。与最低SPO₂呈显著正相关。多元回归分析表明,在OSAHS患者中,AHI是除了FINS和BMI以外的血清脂联素水平的独立影响因子。OSAHS引起血清脂联素水平降低的原因可能为(1)睡眠呼吸紊乱引起的低氧血症和高碳酸血症刺激儿茶酚胺及皮质酮分泌亢进所继发的胰岛素抵抗和高胰岛素血症,过度分泌的儿茶酚胺刺激糖原分解、异生引起高胰岛素血症和胰岛素抵抗。而高胰岛素血症和胰岛素抵抗与血清脂联素水平降低相关。(2)睡眠呼吸紊乱引起的交感神经兴奋性增加,异丙肾上腺素和糖皮质激素分泌增加而直接抑制脂联素的分泌。(3)OSAHS患者多有肥胖,而肥胖本身可引起血清脂联素降低。(4)OSAHS可引起TNF- α 和IL-6水平升高,TNF- α 和IL-6水平升高会抑制脂联素的分泌。

2.8 脂联素与肾脏疾病 Zoccali等^[22]通过对227例血透病人为期31 \pm 13个月的研究发现,血清脂联素水平在终末期肾衰(ESRD)病人中明显升高。在血透病人中,脂联素水平较正常人高2.5倍($P < 0.0001$),与病人的年龄无关而与性别有关,女性较高,男性较低,不论男女,血清脂联素水平与BMI、瘦素水平、胰岛素水平、甘油三酯水平呈负相关,与HDL水平呈正相关。新近发生过心血管事件的病人的血清脂联素水平较低。脂联素浓度每上升1 $\mu\text{g/ml}$,心血管事件的危险性则下降3%。ERSD病人中脂联素水平虽然明显高于正常人,但其心血管事件的发生率仍高于正常人,这表明脂联素的心血管保护作用在这些病人中可能被部分抑制,其机制尚不清楚,尚待进一步研究。

3 结束语

随着基础研究的深入和临床的不断探索,脂联素与临床相关疾病的研究会更加清晰。脂联素会愈来愈发挥更大的作用,脂联素药物会不断地应用于临床,在临床中发挥更广泛的作用。

参考文献

- 1 Scherer PE, Williams S, Fogliano M, et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes[J]. Biol Chem,

1995,270(45) : 2644 - 2649.

- 2 Lin LY, Lin CY, Su TC, et al. Angiotensin II - induced apoptosis in human endothelial cells inhibited by adiponectin through restoration of the association between endothelial nitric oxide synthase and heat shock protein 90[J]. FEBS Lett, 2004, 574(1-3):106 - 110.
- 3 Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin [J]. Circulation, 1999, 100(25):2473 - 2476.
- 4 Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages [J]. Circulation, 2001, 103(8):1057 - 1063.
- 5 刘岩, 邹大进, 李慧, 等. 低脂联素血症是冠状动脉粥样硬化严重程度的重要标志[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2005, 21(1):5 - 8.
- 6 Nakamura Y, Shimada K, Fukuda D, et al. Implications of plasma concentrations of adiponectin in patients with coronary artery diseases [J]. Heart, 2004, 90(5):528 - 533.
- 7 Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men[J]. JAMA, 2004, 291(14):1730 - 1737.
- 8 Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T, et al. Decreased plasma adiponectin concentration in patients essential hypertension[J]. Am J Hypertens, 2003, 16:72 - 75.
- 9 Iwashina Y, Katsuya T, Ishikawa K, et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension[J]. Hypertension. 2004, 43:1318 - 1323.
- 10 Furuhashi M, Ura N, Higashiura K, et al. Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentration in patients with essential hypertension[J]. Hypertension, 2003, 42:76 - 81.
- 11 Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipocyte specific protein, adiponectin, in obesity[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1999, 257:79 - 83.
- 12 Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the pima indian population[J]. Lancet, 2002, 360:57 - 78.
- 13 Daimon M, Yamaguchi H, Ozumi T, et al. Decrease serum levels of adiponectin are a risk factor for the progression to type 2 diabetes in the japanese population [J]. Diabetes Care, 2003, 26:2015 - 2020.
- 14 卢惠玲, 王宏伟, 林汉华, 等. 血浆脂联素与 2 型糖尿病胰岛素抵抗关系的研究[J]. 临床内科杂志, 2003, 11(20):594 - 596.
- 15 Kaser S, Mosehen A, Cayon A, et al. Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis[J]. Gut, 2005, 54:117 - 121.
- 16 Naruse K, Yamasaki M, Umckage H, et al. Peripheral blood concentrations of adiponectin, an adipocyte specific plasma protein in normal pregnancy and preeclampsia[J]. J Reprod Immunol, 2005, 65(1) : 65 - 75.
- 17 Ramsay JE, Jamieson N, Greer IA, et al. Paradoxical elevation in adiponectin concentrations in women with preeclampsia[J]. Hypertension, 2004, 42(5):891 - 894.
- 18 Berner HS, Lyngstadaas SP, Spahr A, et al. Adiponectin and its receptors are expressed in bone forming cells[J]. Bone, 2004, 35:842 - 849.
- 19 袁凌霄, 罗湘杭, 谢辉, 等. 脂联素对成人成骨细胞增殖作用的研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2006, 2(12):135 - 137.
- 20 张希龙, 黄秋生, 黄茂, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血清脂联素水平的研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2004, 27:515 - 518.
- 21 黄燕, 林勇. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血清脂联素水平的变化[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2006, 2(5):125 - 128.
- 22 Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end stage renal disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2002, 13(1):134 - 141.

[收稿日期 2008 - 12 - 10][本文编辑 韦辉德 黄晓红]

新进展综述

直肠前突诊治进展

曾娟妮(综述), 唐乾利(审校)

作者单位: 530001 南宁, 广西中医学院

作者简介: 曾娟妮(1979-), 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 中医外治法(肛肠外科疾病诊治)。E-mail: zenyuanni@yahoo.cn。

通讯作者: 唐乾利, 男, 教授, 主任医师, 研究生导师。

【摘要】 直肠前突是引起女性肛肠出口梗阻、便秘的主要原因, 由于此病药物治疗效果较差, 国内肛肠界在百家争鸣的同时, 开展了经直肠、阴道、会阴等手术治疗, 并取得一定疗效, 本文着重归纳各种手术治疗方式, 力图通过前人的经验总结出较好的手术方法, 使直肠前突的治愈率提高, 并发症减少, 复发率降低。

【关键词】 直肠前突; 治疗进展